第37章
Endocrine Drugs
Hypothalamic and Pituitary Hormones

Endocrine system

一、內分泌系統

是一些分泌特定化學物質(hormones)直接進到血流中之不同腺體。這些分泌出來的激素經由血液運送到器官或細胞來調節器官或細胞的活性。

Endocrine system

二、激素可以分成兩種化學結構 (chemical structure)

1. Peptides and amino acid derivatives (Insulin)
2. Cholesterol-based steroid compounds (Estrogen)

三、以藥理治療內分泌機能障礙或疾病有三種方式

1. 替代(replacement)或補充(supplementation)天然激素(natural hormone)
2. 使用hormone得到一種specific response(As diagnostic tools)
3. 使用藥物來調節specific hormone之濃度或作用(As antagonist for diseases)

四、人體內的兩大調節系統：

- 神經系統
- 內分泌系統

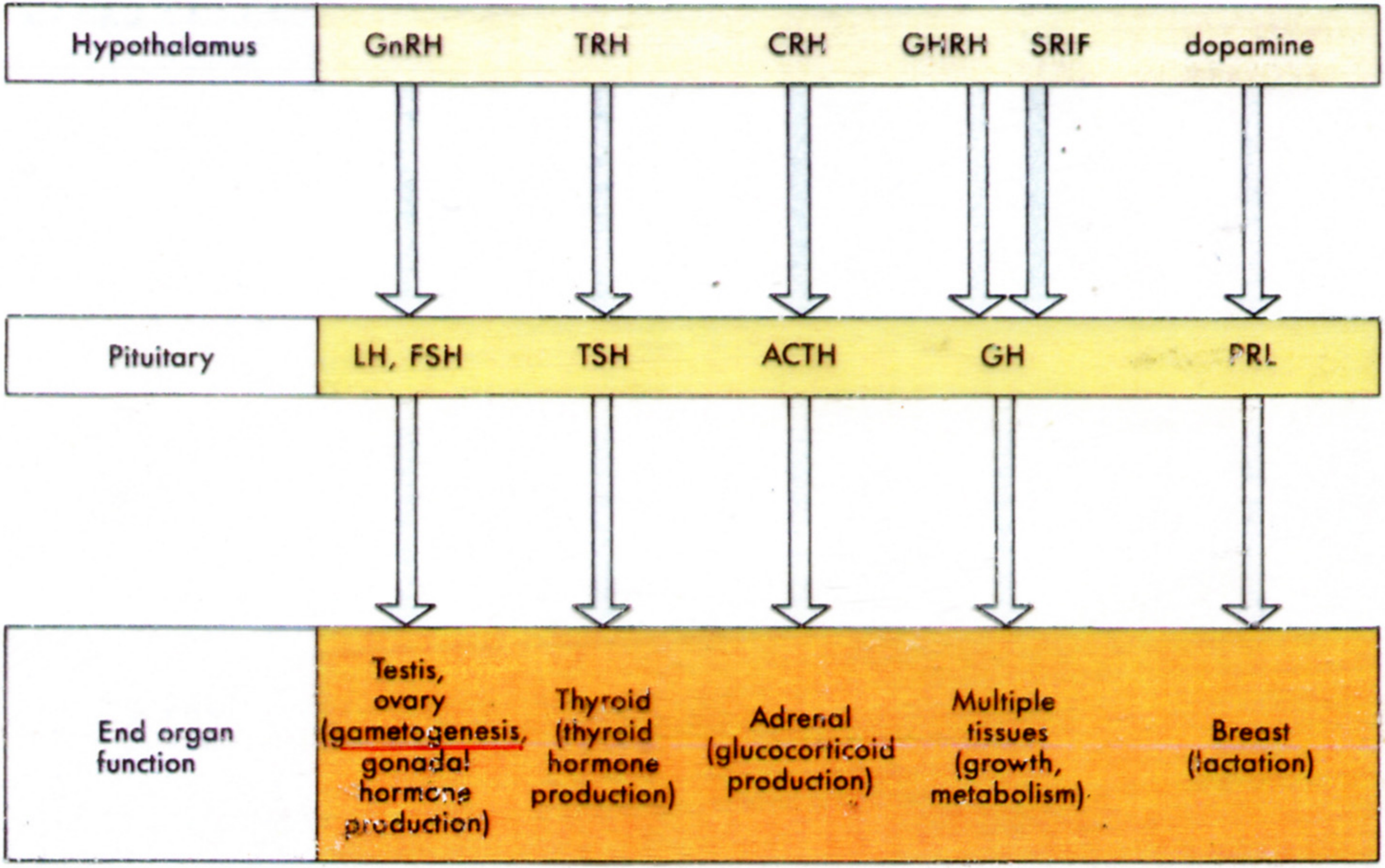
兩者均維持身體內環境之衡定 (Homeostasia)

五、內分泌種類: Hypothalamic hormone

– GnRH：Gonadotropin-releasing hrmone；
– TRH：thyrotropin-releasing hrmone；
– CRH：corticotropin-releasing hrmone；
– GHRH：growth hormone-releasing hrmone；
– SRIF：somatotropin release-inhibiting factor (somatostatin sst)
– Dopamine

五、內分泌種類: Anterior Pituitary hormone

- FSH：follicle-stimulating hormone
- LH：luteinizing hormone
- TSH：thyroid-stimulating hormone
- ACTH：adrenocorticotropic hormone
- GH：growth hormone (somatotropin)
- PRL：prolactin


Hypothalamus
GnRH
TRH
CRH
GHRH
SRIF
dopamine
Pituitary
LH, FSH
TSH
ACTH
GH
PRL
End organ function
Testis, ovary (gametogenesis, gonadal hormone production)
Thyroid (thyroid hormone production)
Adrenal (glucocorticoid production)
Multiple tissues (growth, metabolism)
Breast (lactation)

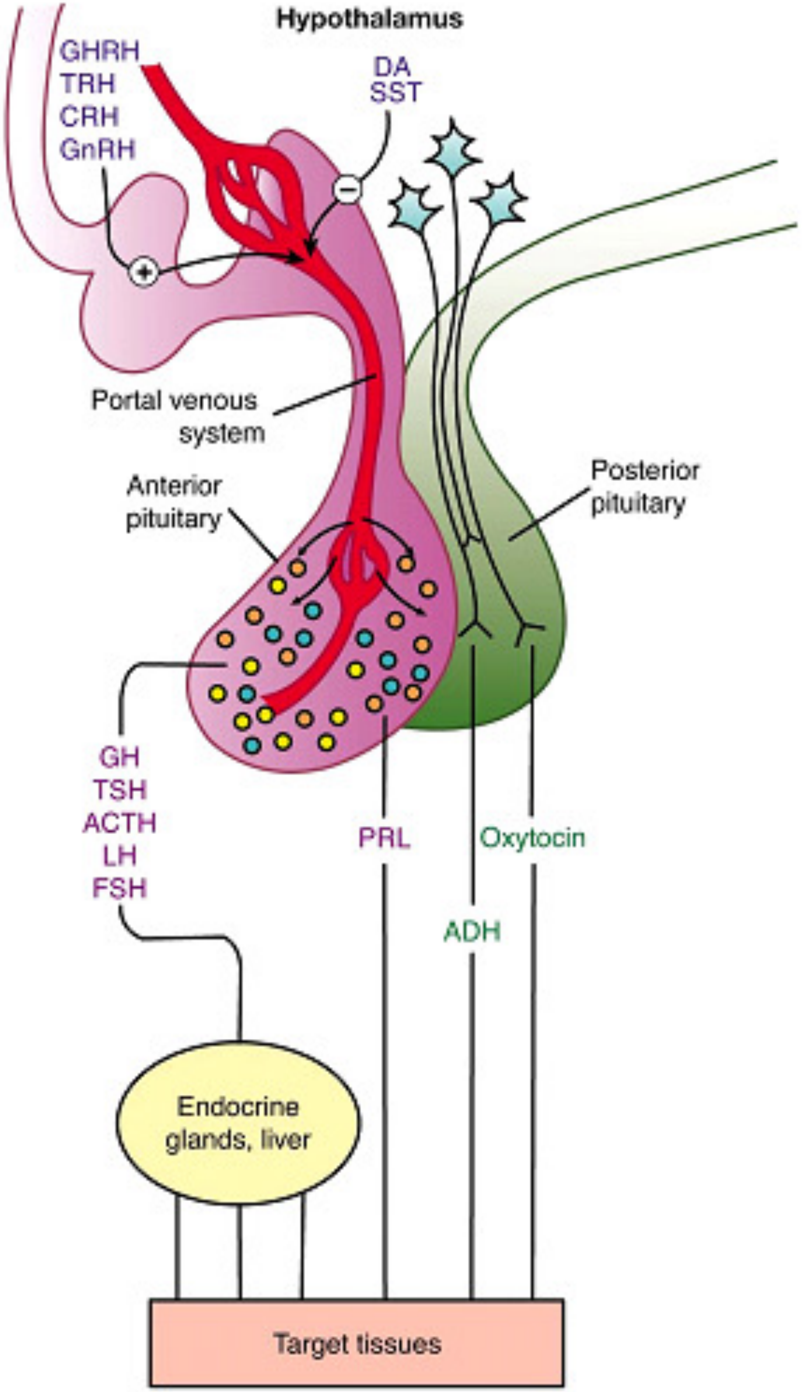
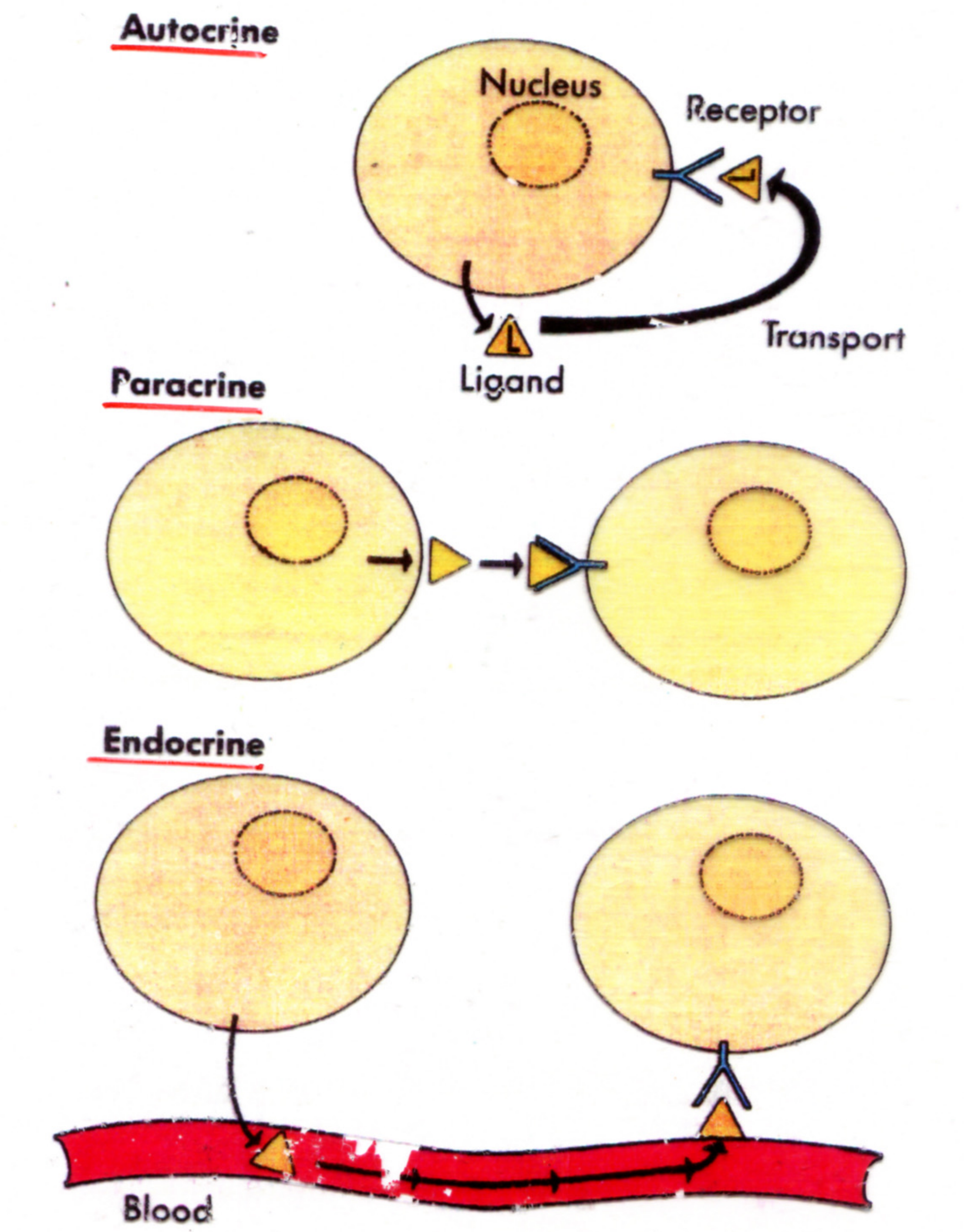


FIGURE 37–1 The hypothalamic-pituitary endocrine system. Except for prolactin, hormones released from the anterior pituitary stimulate the production of hormones by a peripheral endocrine gland or the liver. Prolactin and the hormones released from the posterior pituitary (vasopressin and oxytocin) act directly on target tissues. Hypothalamic factors regulate the release of anterior pituitary hormones. ACTH, adrenocorticotropin; ADH, antidiuretic hormone [vasopressin]; CRH, corticotropin-releasing hormone; DA, dopamine; FSH, follicle-stimulating hormone; GH, growth hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; LH, luteinizing hormone; PRL, prolactin; SST, somatostatin; TRH, thyrotropin-releasing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

六、內分泌細胞刺激的三種型態

- Endocrine：由傳統內分泌腺體分泌經由血液攜帶至另一個細胞的方式。如:一般的hormone(Insuline)
- Paracrine：由一細胞分泌，並經由細胞間液到達鄰近細胞或組織的方式。如：neurotransmitters(Ach.DA)
- Autocrine：由一細胞分泌，並經由ligand攜帶作用於同一細胞的方式。如：autoreceptor(Interleukin-2.T cell分泌IL-2，又使T cell自己複製)


Autocrine
Nucleus
Receptor
L
L
Transport
Ligand
Paracrine
Endocrine
Blood

Anterior pituitary Hormones and Their Hypothalamic Regulators

- 下視丘(Hypothalamus)及腦下垂體(Pituitary gland)之神經及內分泌系統控制了代謝、生長及某些生殖。
- Pituitary gland 腦下垂體位在下視丘之下，分為三部分：

1. **Anterior lobe 前葉-adenohypophysis(腺性腦下垂體)**
   - Hypothalamic-hypophysial portal venous system
     下視丘分泌之hormone
     →會經由此一下視丘-腦下腺門脈系統運送至腦下垂體前葉
     →作用在特定之receptor上
     →刺激或抑制腦下垂體前葉激素之分泌
   - Feedback mechanism (具迴饋控制)

2. **Intermediate lobe 間葉**
    - 含melanocyte-stimulating properties(黑色素細胞刺激荷爾蒙)

3. **Posterior lobe 後葉-neurohypophysis(神經性腦下垂體)**
    - 由細胞體位於下視丘之神經所分泌

      →再經由腦下垂體神經蒂(stalk of pituitary)內之 neurosecreretory fiber運送至垂體後葉

      →再釋放出來。

TABLE 37–1 Links between hypothalamic, anterior pituitary, and target organ hormone or mediator.[1]

Anterior Pituitary Hormone	Hypothalamic Hormone	Target Organ	Primary Target Organ Hormone or Mediator
Growth hormone (GH, somatotropin)	Growth hormone-releasing hormone (GHRH) (+) Somatostatin (–)	Liver, muscle, bone, kidney, and others	Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Thyrotropin-releasing hormone (TRH) (+)	Thyroid	Thyroxine, triiodothyronine
Adrenocorticotropin (ACTH)	Corticotropin-releasing hormone (CRH) (+)	Adrenal cortex	Glucocorticoids, mineralocorticoids, androgens
Follicle-stimulating hormone (FSH) Luteinizing hormone (LH)	Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) (+)[2]	Gonads	Estrogen, progesterone, testosterone
Prolactin (PRL)	Dopamine (–)	Breast	—

[1]All of these hormones act through G protein-coupled receptors except growth hormone and prolactin, which act through JAK/STAT receptors.

[2]Endogenous GnRH, which is released in pulses, stimulates LH and FSH release. When administered continuously as a drug, GnRH and its analogs inhibit LH and FSH release.

(+), stimulant; (–), inhibitor.

I. HYPOTHALAMIC REGULATORY HORMONES

一. Growth Hormone-Releasing Hormoe(GHRH；Sermorelin)

- **Chemistry & Pharmacokinetics ：**
  - **Structure ：**
    - A. 由分離及合成而得兩種peptide。
      - *GHRH40 (40 amino acid)
      - *GHRH44 (44 amino acid)
    - B. 由44個 amino acid形成，但只需其中前29個 amino acid即具活性。
      - *GHRH29 (first 29 amino acid → active reside)
  - **Absorption, Metabolism,and Excretion ：**
    - A. Potency ：
      - iv ：sc ：intranasally(黏膜)=300 ：10 ：1
    - B. iv ：$t_{1/2}$=7 min

- **Pharmacodynamics：**

→刺激腦下垂體前葉產生Growth hormone(GH)

→GHRH長期使用不會使receptor產生down-regulation(receptor數目減低)

- **Clinical Pharmacology：**
  - **Diagnostic：**

    GHRH用來診斷病人是否為自發性GH缺乏者；及使用於小孩GH缺乏者。

    A. 診斷用 1~2 μg/kg I.V.

    B. 治療用 2~5 μg/kg S.C./ 3-12 hrs
  - **Experimental Therapeutic Uses：**
    - GHRH40 及 GHRH44 能有效、快速提升正常人，或身體短小(尤其是自發性生長激素缺乏者 idiopathic GH deficiency)之GH。
      - 劑量 1~2 μg/kg I.V.

        幾分鐘內快速提升GH，於1 hr達到最高濃度。
    - 由鼻內給藥(intranasal)GHRH，亦會刺激GH之release。
    - Somatostatin(即GH-inhibiting Hormone)非競爭性抑制由GHRH所分泌之GH。
- **Toxicity：**

GHRH acute給藥無副作用，只有短暫性flushing及sting螫在注射部位。

二. Somatostatin (Growth Hormone-Inhibiting Hormone, Somatotropin Release-Inhibiting Hormone；SRIH)

1. 為tetra-decapeptide(14 amino acid)，從下視丘及其他中樞神經系統分離所得到；現可從合成Sequence得到。
2. 可抑制GH之釋放。

   →故可用於治療肢端肥大症(acromegaly)，

   但因其缺乏專一性及作用時間短，故無臨床使用價值。

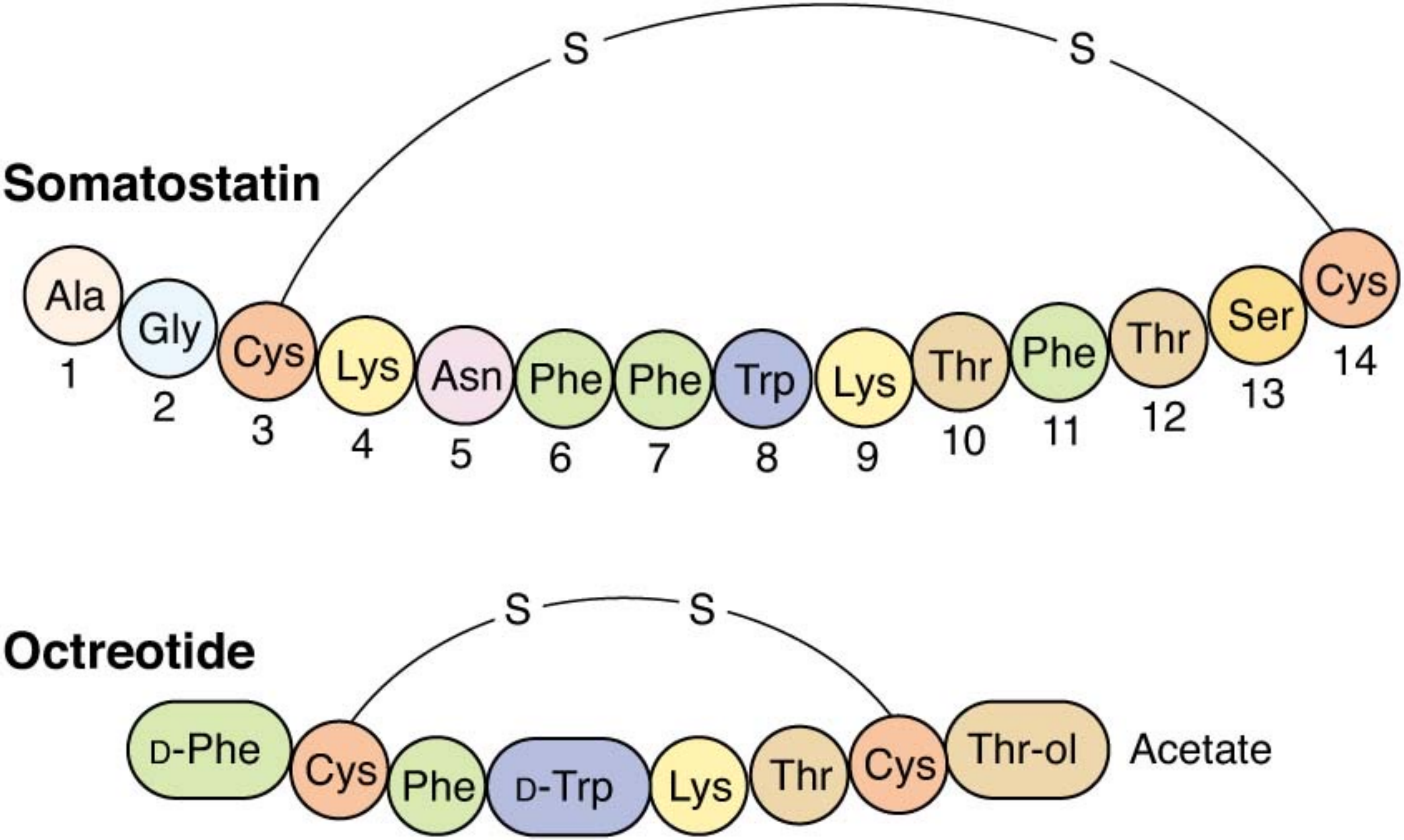


FIGURE 37–2 **Above:** Amino acid sequence of somatostatin. **Below:** Sequence of the synthetic analog, octreotide.

3. 可降低循環中insulin level。

Glucagon 升糖素

(-)↑ ↓(+)

Somatostatin ----(-) → GH →Insulin ↓

(-) ↓

* Somatostatin 也抑制 gastrin。

* 用於治療幼年型DM

∵ Somatostatin 可抑制Glucagon(升糖素)分泌

∴ 可減緩血糖上升

但不能用於成年型(因Somatostatin 也可抑制 Insulin)

4. 外給Somatostatin，很快被消除

其在循環中$t_{1/2}$為1~3分(腎對其代謝及排泄扮演重要角色)

- Prosomatostatin
  - 為28-amino-acid peptide
  - 從腸及下視丘分離得到
  - 係Somatostatin之precursor
  - 抑制Insulin分泌比Somatostatin強10倍

    抑制Glucagon分泌比Somatostatin只強2倍。

- Octapeptide (SMS 201-995；octreotide) ：
  1. 為Somatostatin analogue (8 amino acid)
     ① 可使用於臨床(50~100 μg S.C.每12hr給藥一次)
       – 抑制一些功能亢進之分泌性腫瘤之激素分泌；
       – 如：分泌GH之腺瘤(GH-secreting adenomas)
       – GH-inhibiting hormone, 可用於excess GH production而引起之acromegaly(肢端肥大症)
       – 肢端肥大症主訴腰酸背痛，GH↑

② 減輕下列疾病之症狀：

- acrogaly(肢端肥大症)
- Carcinoid Syndrome(類癌症候群)
- gastrinomas(胃泌素腫瘤)
- glucagonomas(腸泌素腫瘤)
- nesidioblastosis(胰島母細胞增殖)
- watery diarrhea(腹瀉),hypokalemia(低鉀)and
- achlorhydria(胃內鹽酸缺乏)(WDHA)syndrome
- 食道靜脈瘤之出血

2. 口服：SMS 201-995 24mg/day
   - 對於肢端肥大症人，可減少GH level↓。
3. $t_{1/2}$為80~90分(Somatostatin為1-3分)
   - 作用持續6~8小時。

   ∴一天注射2針，足夠量治療Endocrine Tumors。
4. 副作用：腹部痙攣，胃腸氣脹(flatulence)，腹瀉，心跳減少。

三. Thyrotropin-Releasing Hormone (Protirelin；TRH)

- **Chemistry & Pharmacokinetics：**
  - tripeptide hormone

    (pyro)Glu-His-Pro-NH_2
  - TRH通常I.V. $t_{1/2}$ 4~5分
  - TRH(健康人)注射後20~30分(I.V.)，血中thyrotropin達到最高點。

- Pharmacodynamics：
  1. TRH分泌後進入門靜脈系統 (Portal venous system)
     →刺激腦下垂體membrane receptor
     →G protein 活化
     →產生Thyrotropin (TSH)
     →再刺激甲狀腺
     →產生Thyroxine (T_4)

2. Feedback control

TRH ⟶ TSH

↑(-) ↑(+)

T4↑ T4↓

3. (1)TRH ⟶ Thyrotropin↑

↑ block

Thyroxin

Corticosteroids

Somatostatin

4. (2)TRH ⟶ Prolactin↑

↑ 無法block

Thyroxin

4. TRH 亦為一種 CNS 之neurotransmitter

5. Hyperthyroidism：

∵血中T4高↑

∴使TRH對Thyrotropin之反應較鈍(blunt)

[Note]：原發性(甲狀腺)

繼發性(腦下垂體)

三發性(下視丘)

6. Hypothyroidism：

① Primary Hypothyroidism

∴TRH對Thyrotropin level開始增↑

使腦下垂體釋出大量Thyrotropin(TSH)↑

② Secondary(Prituitary)Hypothyroidism

當給TRH，血中Thyrotropin level不上升。

③ Tertiary (Hypothalamic) Hypothyroidism

當給TRH，血中Thyrotropin(TSH)上升一些。

- **Clinical Pharmacology：**

TRH可用來診斷：Hyperthyroid及Hypothyroid

下視丘

↓

腦下垂體(TSH)

↓

甲狀腺

[Note]：TRH：(1)刺激腦下垂體釋放thyrotropin。

(2)增加prolactin產生↑。

(3)對GH，ACTH的釋放無影響。

- **Dosage：**

成人：500μg ； 兒童：7μg

四.Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)

- Chemistry & Pharmacokinetics：
  - Structure：為41-amino acid peptide
  - Absorption, Metabolism,and Excretion：
  - iv： t1/2為9 min
- Pharmacodynamics：

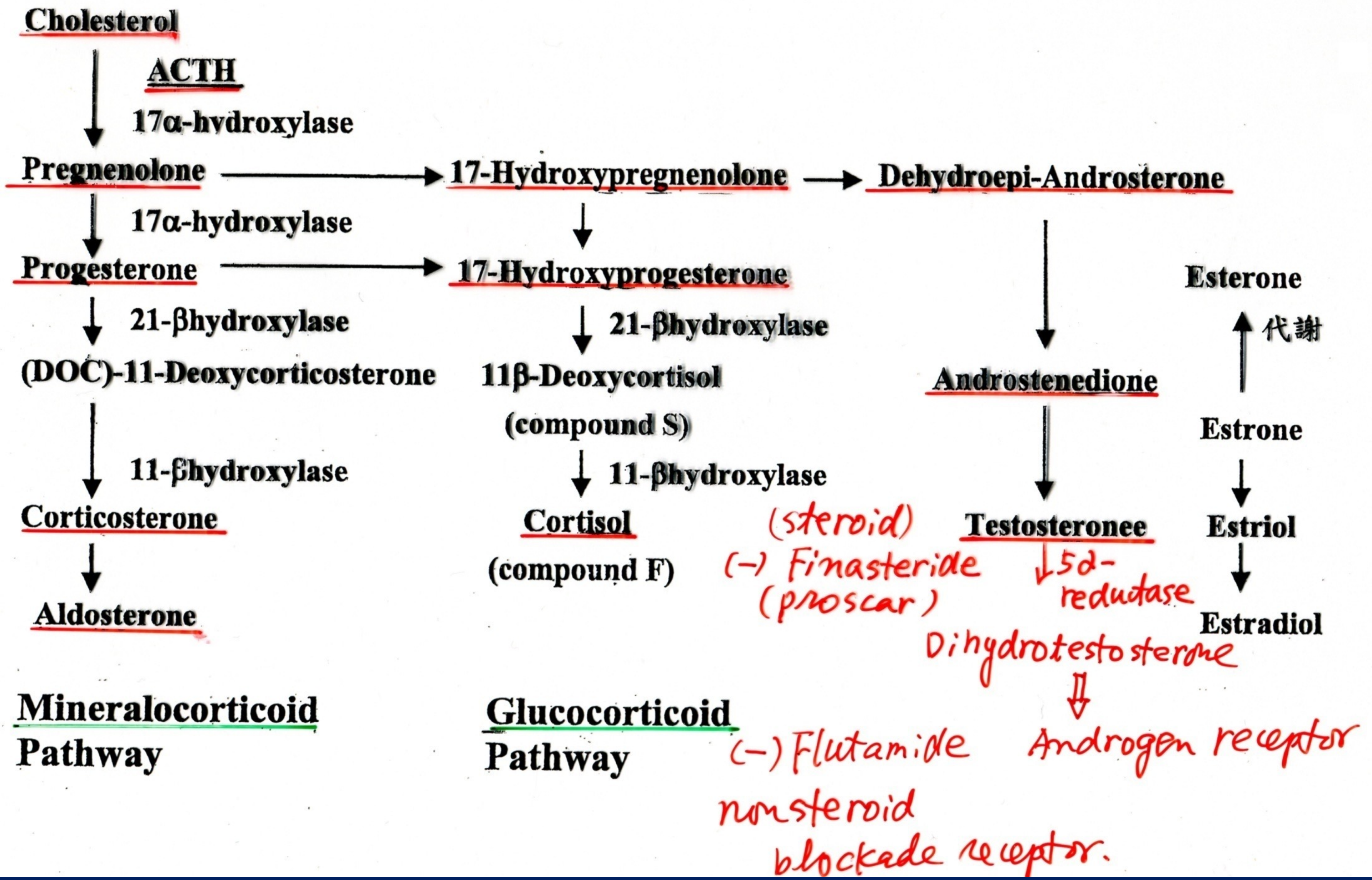
→可刺激腦下垂體釋放ACTH、β-endorphin

→伴隨有cAMP generation之現象

→CRH————→ ACTH、β-endorphin

↑inhibit

dexamethasone


Cholesterol
ACTH
17α-hydroxylase
Pregnenolone
17-Hydroxypregnenolone
Dehydroepi-Androsterone
17α-hydroxylase
Progesterone
17-Hydroxyprogesterone
Esterone
21-βhydroxylase
21-βhydroxylase
代謝
(DOC)-11-Deoxycorticosterone
11β-Deoxycortisol
(compound S)
Androstenedione
Estrone
11-βhydroxylase
11-βhydroxylase
Corticosterone
Cortisol
(compound F)
(steroid)
(–) Finasteride
(proscar)
Testosteronee
5α-reductase
Estriol
Aldosterone
Estradiol
Dihydrotestosterone
Mineralocorticoid
Pathway
Glucocorticoid
Pathway
(–) Flutamide
Androgen receptor
nonsteroid
blockade receptor.

四.Corticotropin-Releasing Hormone(CRH)

- Clinical Pharmacology：
  1. CRH可用來診斷：
     - Cushing Disease
     - Ectopic ACTH Secretion
  - CRH可增加ACTH及Cortisol分泌於Cushing Disease。
  - CRH不影響Ectopic ACTH Syndrome。
     - 如：肺癌→ACTH↑(ectopic tumor肺，ACTH↑)

2. CRH亦可用來區別：
   - Depression(由於Hypocortisolism)
   - Cushing Disease
- CRH對depression之ACTH、Cortisol不變
- CRH可增加Cushing之ACTH↑，Cortisol↑

– Dosage：
- CRH溶於水中(不能溶於saline)
- 診斷時使用1 μg/kg 。

- Toxicity：
  - flushing、呼吸困難
  - Cushing腦下垂體增生Cortisol↑，ACTH↑

    外給Dexamethasone 2 ng

    →正常人 < 5 μg/100ml (血中)

    Cushing > 10 μg/100ml (血中)
- [Cushing Syndrome]
  - Elevated level of cortisol.
  - Caused include：
    - Pituitary-based hypercortisolism (cushing disease)
    - Adrenal neoplasm
    - Ectopic production of ACTH

五.Gonadotropin-Releasing Hormone

(GnRH；Luteinizing Hormoe-Releasing Hormone[LHRH]；Gonadorelin Hydrochloride)性腺刺激激素分泌激素

→從下視丘之弓狀核arcuate nucleus所分泌，促使腦下垂體釋放gonadotropins(FSH,LH)。

- Three pituitary cell types：
  - FSH-, LH-, FSH/LH-gonadotrophs

- Chemistry & Pharmacokinetics：
  - Structure：

  →GnRH是Decapeptide
  - 5-O-Pro-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH2
- Absorption, Metabolism,and Excretion：
  - 可以合成，I.V.、S.C.、I.M.、nasal spray
  - iv. t1/2 = 4 mins
  - sc. t1/2 = 3 hrs
  - Degradation：in hypothalamus and pituitary

- Pharmacodynamics：
  - 可刺激FSH(濾泡刺激素)、LH(黃體促進激素)分泌

  FSH：
    - 女性→刺激卵巢濾泡形成。
    - 男性→刺激精子形成。

  LH ：
    - 女性→刺激排卵及濾泡之黃體化。
    - 男性→睪丸素分泌。

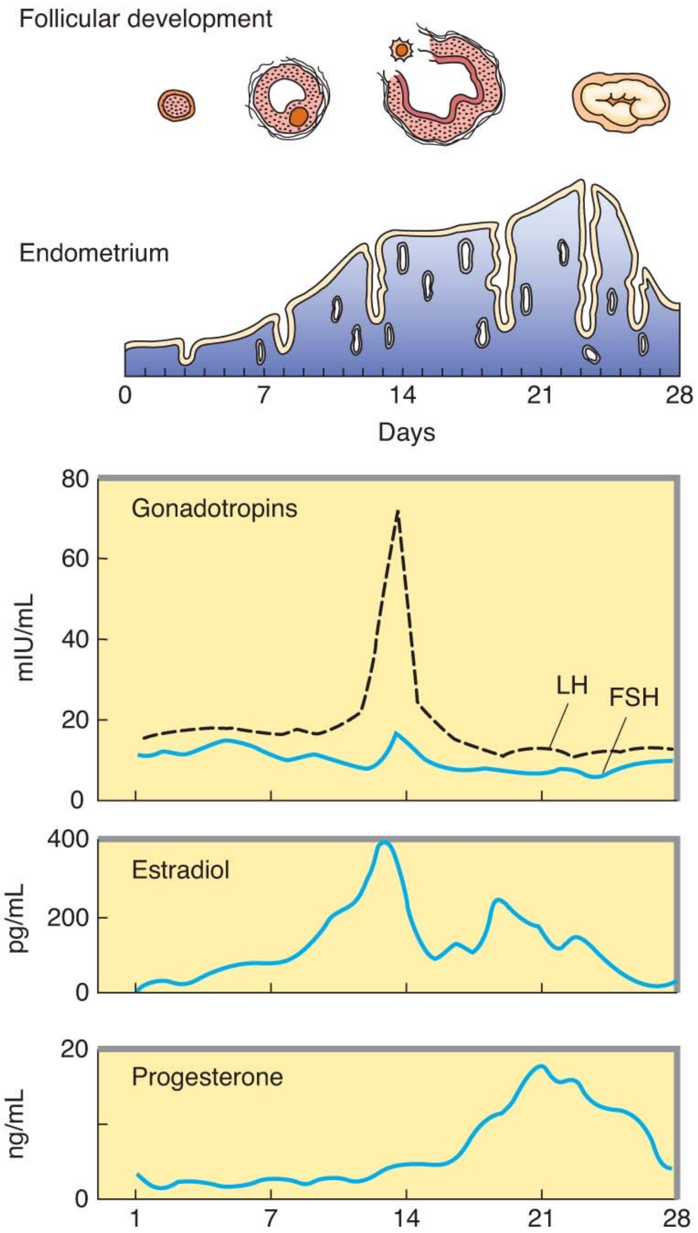


FIGURE 40–1 The menstrual cycle, showing plasma levels of pituitary and ovarian hormones and histologic changes.

- gonadotropin 主要之分泌調節物為
  - inhibin

    →由卵巢granulosa(顆粒層)及睪丸sertoli cell (sertoli氏細胞)所分泌之一種peptide
  - opioid peptides

– Clinical Pharmacology：

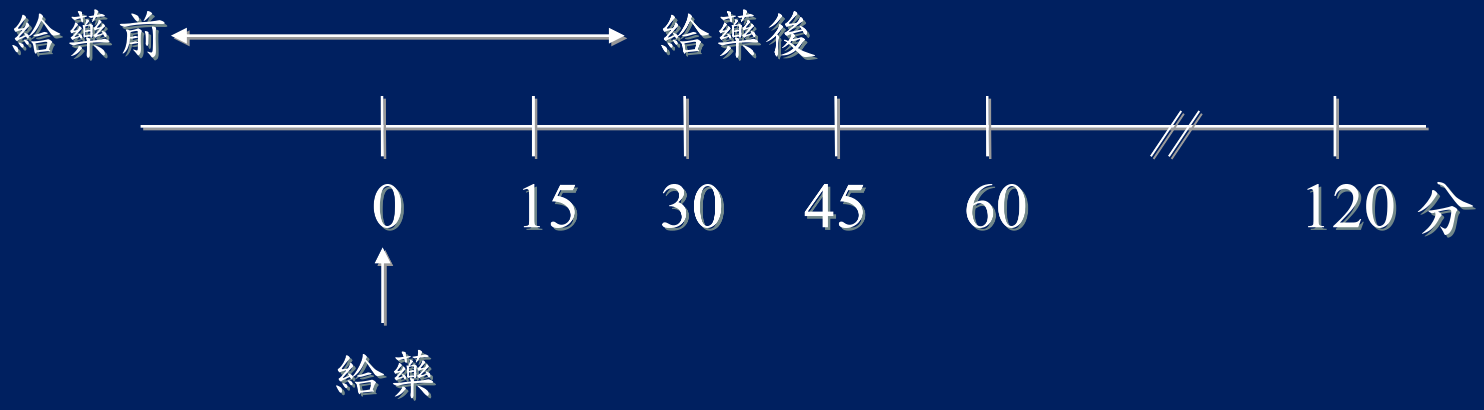
- Diagnostic Uses：
- 用來區別青春期遲慢，由於

(1) Cortitutional Delay(發育延慢)

or (2) Hypogonadotropic hypogonadism

(低性腺刺激素性腺功能降低症)

- 給GnRH 100μg,I.V.



如：(a) LH能達peak 15.6 mIU/ml以上(即為正常)

且青春期快要來臨，否則

(b) 即為腦下垂體or下視丘疾病所引起

- Therapeutic Uses：
  - Stimulation：(代償療法)

    →刺激腦下垂體功能

    →用於治療：

    hypogonadotropiic hypogonadism

    (低性腺刺激素性腺功能降低症)

    delayed puberty(青春期遲緩)

    cryptochidism(隱睪症)

- Therapeutic Uses：
  - Suppression：
    - 長期使用GnRH或其長效類似物會使腦下垂體GnRH之receptor產生down-regulation，而產生功能性之睪丸或卵巢切除症狀。即受體數目降低，LH分泌↓。
  - GnRH analogue agonists：
  - ex：nafarelin, buserelin, goserelin, Leuprolide

- 會產生如下之副作用：
  - 女人：
    - 藥物性卵巢切除(卵巢機能退化)
    - 婦女多毛症(hirsutism)
    - 子宮肌瘤(uterine leiomyoma)
    - 月經障礙
  - 男人：
    - 攝護腺腫大(prostatic hypertrophy)
  - 小孩：
    - 早熟(precocious puberty)
- 故可用於避孕(實驗中)

- Dosage：

1. GnRH analogue：
   - Leuprolide

→治療Prostate cancer：(前列腺癌)

- 1 mg/day SC.(Lupron)
- 7.5 mg/month IM.(Lupron Depot)

→治療Endometriosis (子宮內膜異位) 的不正常疼痛

- 3.75 mg/month IM.(Lupron Depot)

   - Nafareline

→1-2 sprays/bid intranasally (200μg/spray)

2. Goserelin

→3.6 mg/28 day SC.

3. Histrelin

→10 µg/kg/day SC.

4. Gonadorelin

→IV.5µg every 90 mins for 14-21 days

※GnRH Rreceptor antagonist

- 對於LH分泌有強而立即的抑制作用，
  防止卵巢過度刺激
- Ganirelix, Cetrorelix (防止卵巢過度刺激)
- Abarelix, Degrelix (prostate cancer)

註：

- Leuprolide是GnRH antagonist，間歇給藥，
  LH、FSH↑，但長期給藥LH、FSH↓(要一星期)
- Ganirelix使LH、FSH↓作用較快

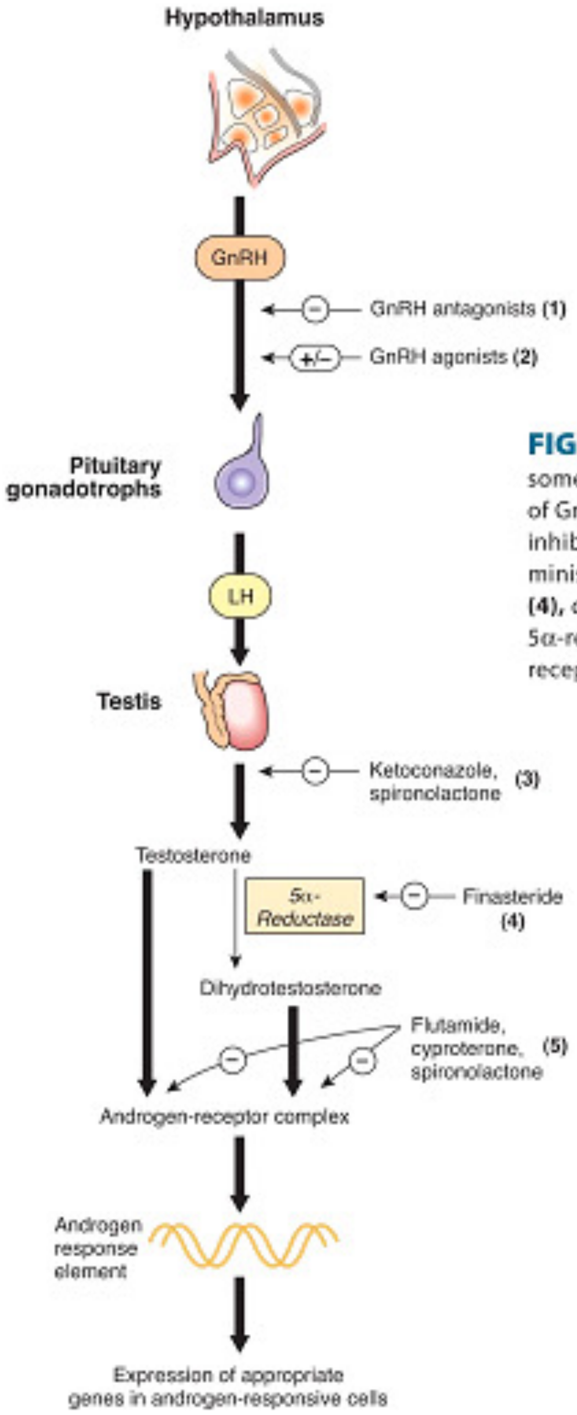


FIGURE 40–6 Control of androgen secretion and activity and some sites of action of antiandrogens: **(1)**, competitive inhibition of GnRH receptors; **(2)**, stimulation (+, pulsatile administration) or inhibition via desensitization of GnRH receptors (–, continuous administration); **(3)**, decreased synthesis of testosterone in the testis; **(4)**, decreased synthesis of dihydrotestosterone by inhibition of 5α-reductase; **(5)**, competition for binding to cytosol androgen receptors.

六.Prolactin-Releasing Hormone

七.Prolactin-Inhibiting Hormone

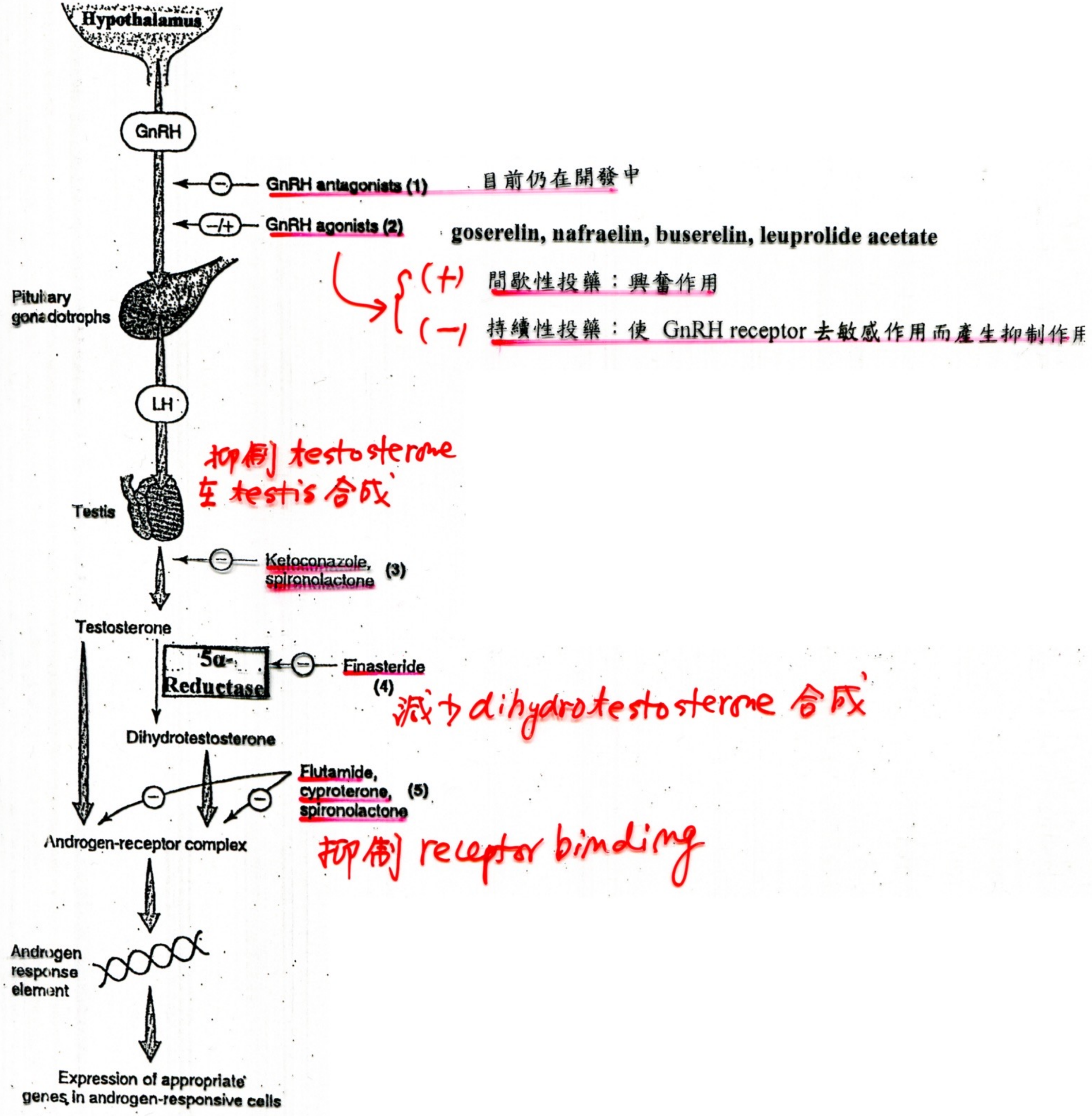
- Dopamine(DA)生理性抑制泌乳素之分泌，但對hyperprolactinemia無效。
- DA經由直接刺激腦下垂體前葉分泌泌乳素之lactotropes細胞之DA receptor而抑制prolactin之釋放。
- Bromocriptin(DA agonist)可抑制prolactin分泌，口服後28%被吸收，$t_{1/2}$ 6 hr.但代謝半衰期50 hr.
- 下視丘分泌dopamine減少時，prolactin分泌會增加

註：Benign Prostatic Hypertrophy (良性攝護腺腫大BPH)

- 外科
  - 由尿道電切除TURP
  - 由尿道雷射切除TULIP
  - Hyperthermia(42~47℃)
- pharmacological
  - α-adrenergic blockade (prazosin)
  - (relax膀胱括約肌)

Benign Prostatic Hypertrophy (良性攝護腺腫大BPH)

- Hormonal manipulation
  - Estrogen (抑制androgen)
  - GnRH analouge (Zoladex，Leuprolide)長期給藥
    抑制:(LH-作用在→Ledig cell生成→Testosterone↓)
  - Antiandrogen
    - Finasteride (MK-906, Proscar): 5α-reductase inhibitor
    - Flutamide:
      - non-steroid antiandrogen
      - (Blockade of testosterone to the receptor)



Hypothalamus
GnRH
GnRH antagonists (1)
目前仍在開發中
GnRH agonists (2)
goserelin, nafraelin, buserelin, leuprolide acetate
(+) 間歇性投藥：興奮作用
(−) 持續性投藥：使 GnRH receptor 去敏感作用而產生抑制作用
Pituitary gonadotrophs
LH
抑制 testosterone 在 testis 合成
Testis
Ketoconazole, spironolactone (3)
Testosterone
5α-Reductase
Finasteride (4)
減少 dihydrotestosterone 合成
Dihydrotestosterone
Flutamide, cyproterone, spironolactone (5)
抑制 receptor binding
Androgen-receptor complex
Androgen response element
Expression of appropriate genes in androgen-responsive cells

Benign Prostatic Hypertrophy (良性攝護腺腫大BPH)

- 5α-reductase type I：
  - 大多存在於皮膚(包括頭皮)的皮脂腺及肝臟。DHT三分之一由Type I轉換。
- 5α-reductase type II：
  - 主要發現於攝護腺、精囊、副睪。DHT三分之二由Type II轉換。

Benign Prostatic Hypertrophy (良性攝護腺腫大BPH)

1. 正常的攝護腺在胎兒時期就開始出現生理性的增大，隨著年紀的增加攝護腺的體積也不斷變大。
2. 攝護腺組織中的間質細胞含有TypeII的5α-reductase將testosterone→代謝為dihydrotestosterone (DHT)
3. 此DHT以autocrine或paracrine影響鄰近腺體的上皮細胞→促進細胞增生(是攝護腺變化最主要的因子)

Benign Prostatic Hypertrophy (良性攝護腺腫大BPH)

4. Finasteride (Proscar)是治療攝護腺肥大，有些掉頭髮的病人服用此藥一段時間後重新生出頭髮。
5. DHT是造成血管收縮、毛囊壞死、毛髮停止生長最主要的原因。
6. DHT是負責前列腺體最初發育及之後增大的因子，增大因testosterone → DHT (BPH)

Benign Prostatic Hypertrophy (良性攝護腺腫大BPH)

7. FDA2011年公告：男性服用Finasteride (Proscar)可能增加侵犯性前列腺癌快速生長及擴散的風險。
8. Flutamide (Eulexin)：

   前列腺癌通常需要androgen來促進生長，

   ∴單用Flutamide (non-steroid antiandrogen)

   或去勢療法cyproterone (antiandrogen)

   或併用GnRH agonist (Leuprolide)

Benign Prostatic Hypertrophy (良性攝護腺腫大BPH)

9. Tamsulosin (Flomax)：
   - competitive α_{1A} antagonist
   - $t_{1/2}$ 9-15 hrs.
   - higher affinity for α_{1A} receptor.
   - relax prostate smooth muscle more than vascular smooth muscle

II. Anterior Pituitary Hormones

(垂體前葉)

一、Growth Hormone (Somatotropin,GH)

- Chemistry & Pharmacokinetics:
  - Structure:
    - 191 amino acid peptide (with 2 sulfhydryl bridges)
    - 合成
      - Somatotropin (191 amino acid)
      - Somatrem
        (192 amino acid = 191 amino acid + methionine)
  - Absorption,Metabolism,and Excretion:
    - 循環中內生性GH t1/2=20~25分
    - Human GH I.M. peak level 2-4 hr, 可維持36小時

- Pharmacodynamics:
  - Direct (Metabolic) Effect
    - 給藥最初作用有insulin-like effect
      - 即增加組織uptake葡萄糖及氨基酸，減少lipolysis
    - 幾小時以後有末梢insulin拮抗作用
      - 即干擾glucose uptake，增加lipolysis

      ∴ GH使Insulin↓，血糖上升

      ∴ GH有anti-insulin effect

      (因糖類及insulin可提供成長所需之量)

- Indirect (Anabolic) Effect
  - 刺激somatomedins(軟骨生成素)或insulin-like growth factors(IGFs;IGF-I,IGF-II)合成↑。(in Liver)
  - Somatomedins可促使sulfate進入軟骨(cartilage)刺激骨骼生長。
    - Thymidine into DNA & Uridine into RNA之incorporation(再合併)↑=> Cell增生
    - Proline轉化成Hydroxyproline↑=>軟骨合成

- Clinical Pharmacology:

A. Growth Hormone Deficiency

→Criteria診斷 GH缺乏症

– 每年生長低於4公分

– 對於此二種GH之促泌素(somatrem,somatropin) 血中GH無 response

→Dwarfism 侏儒症

– 先天性缺乏GH

– Hypophysial-pituitary疾病

<ex> Craniopharyngiomas (顱咽瘤):會使hypothalamic growth hormone-releasing factors缺乏。

- Clinical Pharmacology:

B. Growth Hormone-Responsive States

1. Non-growth hormone-deficient short children

   →delay bone age & slow growth rate

   →Therapy: short-term GH (↑growth)

2. Turner's Syndrome Girls

   → Turner's Syndrome:

   » 為性染色體異常所造成

   » 其臨床表徵為女性原發性性線機能不足

   » 故患者有明顯之生長遲滯，身材短小，且無法發展正常之第二性徵。

   →Therapy:GH(↑growth速度,↑身高)

C. Experimental Use:

- **GH缺乏之成年人**

  Therapy:

  →Short-term GH:(↑肌肉，↓脂肪，生理狀況變好)

  →Long-term GH:研究中

- **Recombinant bovine Growth Hormone (rbGH)**

  →重新組合之牛的GH

  →使牛之milk產量↑

  →但易造成乳腺炎，使抗生素殘留於milk與meat中

Dosage：

- 從動物上取得之GH對人無效
- 從人腦下垂體冷凍萃取得(1985)
  - 4 IU (Crescormon)；10 IU (Asellacrin)
- 生合成:
  - Somatrem (1985)；Somatropin (1987)
    - 使用量0.1 mg/kg (0.2 IU/kg)I.M.
    - 治療dwarfism 侏儒症
      - 每週三次預期6個月長高2.5公分；
      - 假如不能達此目標，則應0.4 IU/kg，再觀察6個月，
      - 若不能生效，應停藥。

- 等大人®
  - 男
    - 黑棗、芡實、黃精、胡桃、茯苓、人參、桂枝、川七
  - 女
    - 紅棗、當歸、白芍、川芎、熟地、黃耆、木瓜、枸杞子、甘草、茯苓、人參、桂枝、川七
- 登大人®
  - 男
    - 西洋參、杜仲、芡實、山藥、三七、牡蠣殼、薏苡仁、乾薑、小茴香、菊花、玉竹、柳橙萃取物
  - 女
    - 西洋參、杜仲、山藥、玉竹、三七、乾薑、九層塔、桔梗、紅花、當歸、小金英、蘋果萃取物

- Toxicity & Contraindications:
  - 毒性:
    - 1985年報告3個接受腦下腺萃取物治療之病人產生致命性神經疾病而死亡。

      Ex: Creutzfeldt-Jakob disease

      (具傳染性之癡呆症;亞急性海綿型腦病變)
  - 生合成之GH:
    - 30% patients產生抗體
  - 有腦內瘤、甲狀腺機能過低症、DM症，不能用GH。
  - Glucocorticoid會抑制GH分泌。

TABLE 37–2 Clinical uses of hypothalamic hormones and their analogs.

Hypothalamic Hormone	Clinical Uses
Growth hormone-releasing hormone (GHRH)	Used rarely as a diagnostic test for GH responsiveness
Thyrotropin-releasing hormone (TRH, protirelin)	Used rarely to diagnose hyper- or hypothyroidism
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	Used rarely to distinguish Cushing's disease from ectopic ACTH secretion
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Used rarely in pulses to treat infertility caused by hypothalamic dysfunction Analogs used in long-acting formulations to inhibit gonadal function in men with prostate cancer and women undergoing assisted reproductive technology (ART) or women who require ovarian suppression for a gynecologic disorder
Dopamine	Dopamine agonists used for treatment of hyperprolactinemia

- Mecasermin:
  - 2005年美國FDA核准mecasermin治療嚴重性
    - IGF-I缺乏病人(對於GH無反應)
  - Mecasermin是recombinant human IGF-I(rhIGF1)和recombinant human insulin-like growth factor-biding protein-3(rhIGFBP-3)之complex.

    →本品S.C.每天2次，

    0.04~0.08 mg/kg開始→0.12 mg/kg

    →本品副作用是hypoglycemia.

    服藥前後20分鐘要吃東西。

NOTE:

一、(1) Stimulator (促進)GH分泌:

- Insulin
- levodopa

(2) Inhibitor GH分泌:

- Somatostatin
- Bromocriptine

*用insulin或Levodopa來評估腦下垂體分泌GH之能力是否正常?

=>當使用insulin或Levodopa時plasma中GH即上升。

NOTE:

二、Bromocriptine(Parlodel)

- 係ergot alkaloid衍生物，為DA agonist。
- 對於肢端肥大症者，能抑制GH分泌。

(即有Pituitary tumor引起之肢端肥大症，口服15-60 mg/day)

Glucagon 升糖素

(-)↑ ↓(+)

Somatostatin -------(-)--- → GH →Insulin ↓

(-) ↓

Insulin

(-)↑ ↓(+)

GH

Growth hormone antagonists:

- Somatostatin Analogs
  - Octreotide (Sandostatin)
  - Pegvisomant (Somavert)

→肢端肥大症病人(160人)每天S.C.12個月

→其IGF-I(somatomedin C,Insulin-like growth factorI)

可達到正常值(約有97%)

二、Thyroid-Stimulating Hormone (Thyrotropin, TSH)

- Chemistry & Pharmacokinetics:
  - Structure:
    - 包含2個peptides (α、β)
      - active site: carbohydrate side chain
    - 製備:
      - 治療用Thyrotropin從牛之anterior pituitaries中萃取。
  - Absorption,Metabolism, and Excretion:
    - 給藥途徑: im., sc.
    - $T_{1/2}$=1 hr (degradation in kidneys)

二、Thyroid-Stimulating Hormone (Thyrotropin, TSH)

- Pharmacodynamics:
  - Thyrotropin →sti. Thyroid cell adenylyl cyclase activity

    →↑cAMP

    →↑iodine uptake

    →↑thyroid hormones

    →↑thyroid size

    →↑vascularity (血管分布狀態)

- Clinical Pharmacology：
  - Diagnostic Uses：
    - primary hypothyroidism
      - 給Thyrotropin再給^{131}I
      - 腦下垂體釋出大量Thyrotropin及促進碘uptake
    - secondary hypothyroidism無此現象
  - 此方法比用TRH刺激TSH分泌方法快，便宜，易解釋

- Therapeutic Uses：
  - 用於因甲狀腺carcinoma之甲狀腺切除，以TSH與^{131}I併用，促進甲狀腺對放射碘之uptake
  - 用於轉移性甲狀腺瘤(metastatic thyroid carcinoma)
    - 診斷： 5 unit/day for 3 days
    - 治療： 5-10 unit/day for 3-7 days與131I併用

- Toxicity：
  - nausea
  - vomiting
  - thyroid tenderness(壓痛，觸痛)
  - allergic symptoms
  - symptoms of hyperthyroidism

三、Adrenocorticotropin (Corticotropin,ACTH)

→stimulate腎上腺皮質adrencortical hormones 之合成與分泌。

- Chemistry & Pharmacokinetics:
  - Structure:
    - Human ACTH是39個氨基酸之single polypeptide chain
      - » 1-24 amino acid –生理活性必需
      - » 25-39 amino acid –因種不同而異
    - 治療用：
      - » 由豬之pituitaries萃取
      - » 合成之human ACTH1-24稱cosyntropin

三、Adrenocorticotropin (Corticotropin,ACTH)

- Absorption,Metabolism,and Excretion:
  - 給藥途徑：I.M.
    - Corticotropin不能口服給藥之因：
    →gastrointestinal proteolysis(蛋白水解作用)
  - $T_{1/2}$<20 min(ACTH1-39 and ACTH1-24)
  - Tissue uptake： liver and kidneys
  - 長效之corticotropin是將由豬萃取之ACTH製成
    - gelatin complex → 作用時間達18小時
    - zinc hydroxide complex →作用時間達several days

□Pharmacodynamics:

- ACTH →binds to G protein-coupled receptors (in adrenal cortex)
  →↑cAMP
  →可增加：glucocorticoids
  mineralocorticoids
  androgens之產生
- ACTH →能增加 cholesterol esterase↑
  使Cholesterol —cholesterol esterase→ Pregnenolone
  (steroid hormone production之rate-limiting step)
- ACTH →會產生腎上腺肥大(Adrenal hypertrophy)
  及腎上腺增生(Adrenal hyperplasia)
- 在治療劑量下：ACTH →adipose tissue lipolysis
  ↑skin pigmentation

- Clinical Pharmacology：
  A. Diagnostic Uses：
     1. 診斷primary or secondary腎上腺機能不足
        - 給予cosyntropin stimulation

          Secondary adrenal insufficiency (腦下垂體)

          →血中aldosterone ↑

          Primary adrenal insufficiency (腎上腺)

          →血中aldosterone不變
        - 劑量：0.25 mg I.M. or I.V.血中cortisol response在30 or 60分，要增加超過7μg/l, 且其peak level要超過達到18 μg/l, 否則即為adrenal gland機能不足

2. 診斷woman with hirsutism(多毛症)

→區分ovarian hyperandrogenism中late-onset(non-classic) congenitial adrenal hyperplasia(天生腎上腺肥大)之三種型式：(常伴隨有hirsutism生成)

*給予ACTH stimulation

- 缺乏 21-hydroxylase之病人

  →血中17-hydroxyprogesterone↑

- 缺乏 11-hydroxylase之病人

  →血中11-deoxycortisol↑

- 缺乏 3β-hydroxy-△5 steroid dehydrogenase之病人

  →血中17-hydroxypregnenolone↑

B. Therapeutic Uses：

- Corticotropin可用來增加glucocorticoid conc.
- 對於抗炎或免疫抑制治療時

  選用ACTH或glucocorticoid應加以考慮。
- $ACTH_{4\text{-}9}$ analogue：

  可用來預防clisplatin與*Vinca* alkaloids治療cancer時所引起之neuropathy(神經病變)。

- **Dosage：**
  - Diagnostic Test：

    →0.25 mg Cosyntropin(合成)相當於

    25 units之porcine corticotropin (豬的)
  - Therapeutically

    →ACTH 10-20 units，一天四次

    →ACTH 40-80 units，每24-72hrs
- **Toxicity：**

  →懷孕期間使用ACTH應減低劑量。

四、Follicle-Stimulating Hormone (FSH)

Structure：two linked peptide chains

- **Principal Function**：
  - FSH為glucoprotein hormone與LH調節性腺機能(gonadal function)

    →↑cAMP in target cell

    – Women：可促使卵巢(ovarry)未成熟之濾泡細胞(follicular cells)發育成成熟之濾泡細胞及卵母細胞(oocyte)。

    – Men：刺激精子形成(spermatogenesis)

四、Follicle-Stimulating Hormone(FSH)

Principal Function：

- FSH & LH為ovarian steroidogenesis所必需

  *LH-sti. androgen production

  *FSH-sti. andrgen conversion into estrogens

  (granulosa cells顆粒層細胞)

四、Follicle-Stimulating Hormone(FSH)

- 製劑：
  - 從停經後婦女尿中分離出
    具有FSH-like properties (其強度僅4%)及LH-like substance
  - menotropins：FSH-LH combination
  - urofollitropin：無LH作用，只有FSH作用
  - 從動物來源之FSH對人有免疫拮抗

五. Luteinizing Hormone(LH)

- **Structure：**

  →two linked peptide chains

  →是glycoprotein與FSH相同

- **Principal Function：**
  - 調節gonadal steroid hormone產生
    1. **In testes：**

       刺激testicular Leydig cells生成testosterone
    2. **In ovary：**

       刺激卵泡成熟→排卵

       且使黃體corpus luteum在月經之黃體期

       產生progesterone及androgens

五.Luteinizing Hormone(LH)

- 製劑：

→從人胎盤或孕婦尿中抽得：人類絨毛膜激素

Human chorionic gonadotropin (hCG；A.P.L；Follutein)

可促進卵巢產生progesterone

(使corpus luteal cell黃體細胞→產生黃體素)

(使Leydig's cell雷迪格氏細胞,位於睪丸間質內→testosterone)

□**Uses:**

- 對於secondary hypogonadism (即hypothalamic hypogonadism) hCG與Menotropin每天1-2安瓿(ampule) 15天,再用hCG1萬單位→促使排卵
- 可用於隱睪症cryptorchidism hCG 500-4000單位,每週3次→至6週

□**Side Effects:**

頭痛,憂鬱,水腫,早熟,男乳增大(女乳化)，血栓性栓塞症是嚴重副作用，但少見。

六、Gonadotropins (hMG, Menotropins & FSH, Urofollitropine)

- **Structure:**

  Human menopausal gonadotropins (hMG)

  →FSH and LH mixture(從停經婦女尿中分離出)

- **Principal Function:**

  →hMG具有FSH及LH作用，可以引發排卵，可以使90%女病人排卵，排卵後有20~30%成功受孕。

  可治療卵巢機能低下症(女性)

  可促使男性spermatogenesis(男性)

  →hMG可以直接刺激排卵而不經正常hypothalamic pituitary-ovarian的回饋機轉，因此不只一個濾泡成熟和排出，可造成多胎。

- **Pharmacokinetics:**

  每天給hMG 7~12天，FSH增加2倍，LH升高1.5倍，但urofollitropin不升高LH。

- **Pharmacodynamics:**

  - 對於gonadotropin缺少婦女，給予hMG治療可以促進卵泡生長及成熟。
  - 男性hypothalamic hypogonadism，給予hMG治療，50%可以變有生育力。

□Dosage:

→I.M.

- *每ampule Menotropin

  含75 IU(or 150 IU)FSH及75 IU(or 150 IU)LH

  1 IU LH=0.5 IU hCG

  *每ampule urofollitropin

  含有75 IU FSH及less than 1 IU LH

- 女人:對於hypothalamic hypogonadism
  - 每天1-2 ampule,for 5-12天

    使卵泡成熟，即停用
  - 改用hCG(5000-10000 IU) →促使排卵

□Dosage:

→I.M.

- 男人:
  - 先使用5000IU hCG每週三次
    6個月,達到壯陽masculinization
  - 再使用menotropins每週一ampule,
    配合hCG 2000 IU每週二次,
    4個月,在射精之前,產生足夠精子。

- 補中益氣湯
  - 治療少精不育症
  - 能提高精子密度，改善精子質量，有生精助育的作用

- Toxicity & Contraindication:
  - 使用過hCG會造成卵巢加大20%,
  - 有0.5-4% patients hyperstimulation syndrome,
  - 腹水(ascites),胸腹積水(hydrothorax), 呼吸急促, 體重↑
  - 血容積減少(hypovolemia),腎衰竭等後遺症, 嚴重者有嚴重血栓, 腦中風, 有時候會shock。
- 【NOTE】:
- Clomiphene
  - a nonsteroidal stimulator of pituitary release of human gonadotropin
    - 在給予hMG前給予。
    - 對multiple births及ovarian hyperstimulation syndrome影響較低。

- Clomiphene
  - 是一種partial estrogen agonist，可以刺激促性腺激素gonadotropins的分泌作用
  - 對於排卵功能障礙的婦女具有刺激排卵的功用
  - 使用時會增加血漿中黃體化激素(LH)，和濾泡促進素(FSH)的濃度
  - 容易誘發熱潮紅hot flushes

- 註：
  - 傳統方式先注射排卵針(濾泡刺激素FSH) ，再打hCG,透過外在作用讓卵子成熟。
  - 但hCG對卵巢刺激太強，有腹脹…等副作用。
  - 現在利用下視丘刺激腦下垂體，使體內直接分泌黃體化激素hCG, 不需過度刺激卵巢。

七、Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

→人類絨毛膜之親生殖腺素(hCG)，是由懷孕婦女之尿中抽取之糖蛋白(glycoprotein)

→作用與LH相同， 輕微FSH活性

→sti. ovarian corpus luteum (黃體)產生progesterone

→結構似LH

→用於治療men, women LH缺乏症

□ Pharmacokinetics:

→i.m. $T_{1/2}$=8 hrs.

- **Pharmacodynamics:**
  - hCG刺激gonadal steroid hormones之生成
    - Female:
      - interstitial(組織間隙)cell,corpus luteal cells(黃體細胞) →progesterone
    - Male:
      - Leydig's cells→testosterone
  - hCG常用來治療女性親生殖線素過低的生殖線官能不足(hypogonadotropic woman)

- **Clinical Pharmacology:**
  - Function:
    - 阻止黃體在月經末期之退化。
    - 促使黃體分泌大量之progesterone與estrogen，刺激子宮內膜之繼續成長及儲存更多之養分。
  - 對胎兒睪丸之影響:
    - sti.胎兒睪丸→testosterone

      →促成胎兒男性生殖器官之生成

      →促成胎兒之睪丸由腹腔降至陰囊內

- Cryptorchidism (男性睪丸未降症)
  (刺激睪丸分泌睪固酮再促使睪丸下降)
- Pregnancy(妊娠試驗):
  - 以免疫測定法測定尿中之hCG
    (排卵後6星期可測得尿中hCG濃度最高
  - 若受孕則維持高濃度，若無受孕則降低)

- **Dosage:**

  Infertility不孕,Cryptorchidism隱睪症

  →500~4000 IU 3 times/weekly (up to 6 weeks)

- **Toxicity & Contraindication:**

  →headache,depression,edema,precocious puberty早發性青春期,gynecomastia女樣男乳,or antibodies to hCG.

八、Prolactin

- 係glycoprotein hormone
  - 促進乳汁分泌lactation，但不能使用於臨床治療。
- 男性過多prolactin會導致libido及impotence.
- 目前尚無藥品治療prolactin缺乏之patient
  - Stimulator of prolactin secretion：
    - Antipsychotics, chlorpromazine,
    - Antianxiety, TRH, Estrogen,
    - Analgesics, Opiate,
    - Barbiturates, reserpine,
    - Tripelennamine(抗組織胺)
- Inhibitor: Bromocriptine (parlodel)

九、 Bromocriptine (parlodel)

- 是ergot衍生物DA agonist,
- 經由dopaminemetic action作用於腦下垂體，產生降低腦下垂體泌乳素之分泌。
  1. 於弓狀核arcuate nucleus之漏斗狀粗隆神經tuberoinfundibular neurous之DA turnover↓，而產生hypothalamic DA活性↑。
  2. 直接作用於腦下垂體DA receptor，而抑制自發性泌乳素之release。

九、Bromocriptine (parlodel)

- Bromocriptine

  對於正常人，能刺激GH之release。

  對於肢端肥大者(acromegaly)，能抑制GH之分泌。

- **Clinical Pharmacology:**

  1. **治療Hyperprolactinemia(由於腦下垂體瘤所引起)**

     給Dopamine無效

  2. **治療停經Amenorrhea時，常常**

     prolactin↑(Galactorrhea乳漏)

     - 口服5 mg/day數週
     - 副作用:嘔吐、B.P.↓

3. (1)使用於分娩(parturition)或流產(abortion)時

抑制prolactin分泌

(2)用來防止乳房充盈(breast engorgement)

(不用喂乳時；斷乳)

4. Acromegaly

Bromocriptine單獨或與腦下垂體外科手術或放射療法合併使用於治療肢端肥大症

5. 治療Parkinson‘s disease

6. Cocaine withdrawal symptoms

是由於DA neurons的過度抑制 receptor，

本品為減少cocaine之渴求(craving)。

7. Prolactin↑時，會產生停經、不孕

Bromocriptine 抑制 prolactin

∴使用於年輕女孩(25歲)因高泌乳素血症引起不孕症 (infertility)之治療

(由於hyperprolactinemia會引起不孕症)

☐ Dosage:

- 使用於停經時，prolactin高
  or防止生理性physiological lactation
  可用2.5~10 mg/day分次給予
- 用於肢端肥大症20 mg/day

☐ Toxicity:

- 嘔吐,頭輕,B.P.↓,便秘
- 每天超過10 mg/day會有
  cold-induced peripheral digital vasospasms血管痙攣
- 孕婦忌用

III、POSTERIOR PITUITARY HORMONES

- →vasopressin & oxytocin
- →不受hypothalamic releasing hormone 影響
- →從下視丘合成後
- →運送到腦下垂體後葉儲藏
- →釋放到循環

III、POSTERIOR PIYUIRARY HORMONES

一、oxytocin

- Chemistry & Pharmacokinetics:
  - A. structure:
  - B. absorption, metabolism, and excretion:
    - 1. $T_{1/2}$=5 mins
    - 2. 可以I.V.或 buccal口腔
    - 3. 不可口服 (被胃分解)
    - 4. 由腦下垂體後葉所分泌，具有促進乳汁泌出 (ejection)的作用

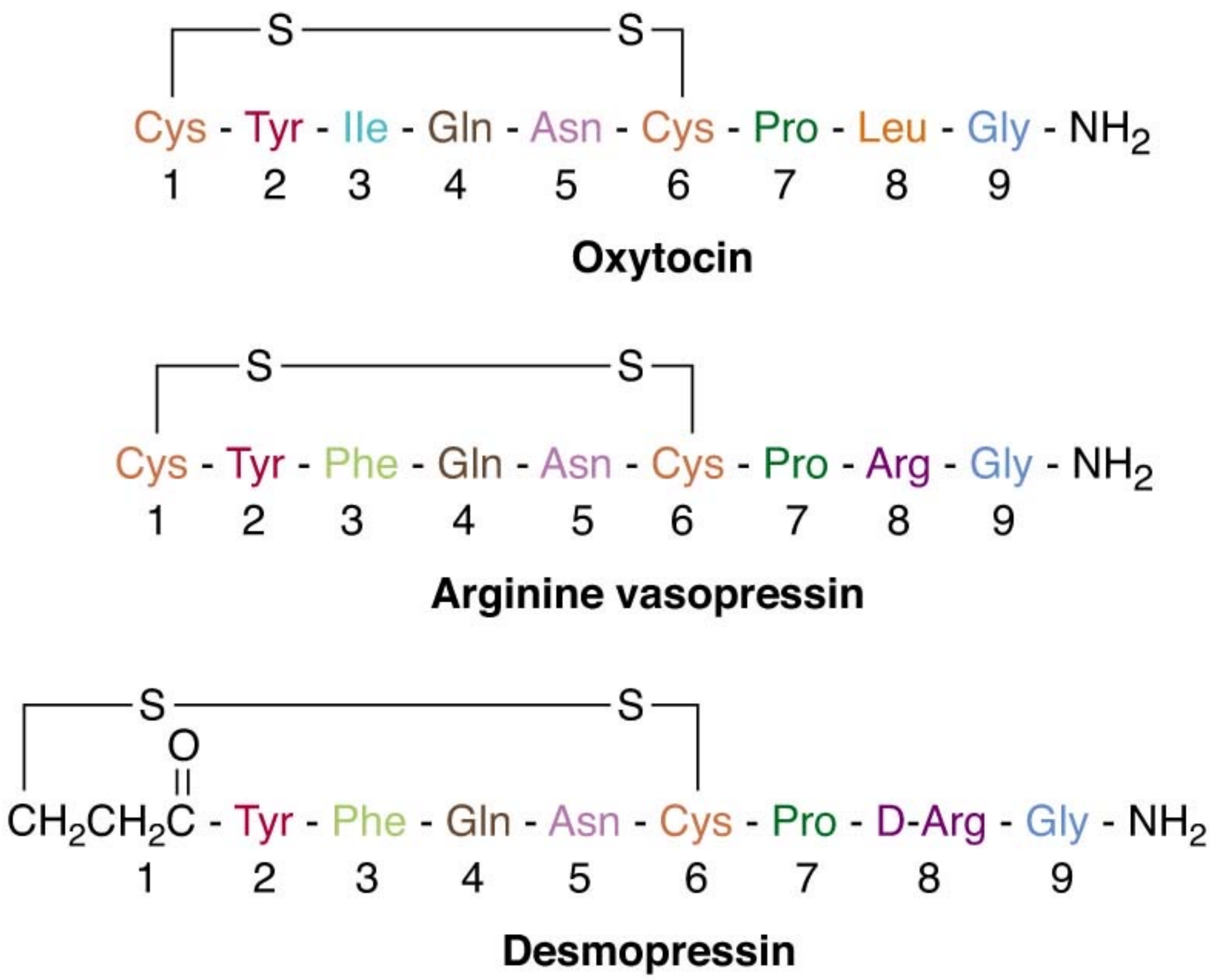


FIGURE 37–5 Posterior pituitary hormones and desmopressin. (Modified and reproduced, with permission, from Ganong WF: *Review of Medical Physiology,* 21st ed. McGraw-Hill, 2003.)

Pharmacodynamics:

1. 使子宮收縮（改變ion current）

   當懷孕時其敏感度↑

2. 由oxytocin所產生之收縮，可以被

   (1) β-adrenoceptor agonist

   (2) Magnesium sulfate

   (3) 吸入性麻醉劑

   等所拮抗

3. 弱抗利尿、加壓活性。

   注射高劑量會造成血壓下降

- Clinical Pharmacology:
  1. 臨床上用來induce labor 誘發產程，尤其用於輕微子癲前症(mild pre-eclampsia)、子宮無力症及流產。
  2. 用於產後出血（亦可用Ergonovine作用快，時間長）

- Dose:
  - 為防止子宮收縮之過度
    (1) 初infusion rate 1 mU/min，慢慢增加至 5-20mU/mi；10-40 IU加入1L of 5% dextrose
    (2) Infusion rate 0.25 IU/30 min
  - Synthetic oxytocin (pitocin)
- Toxicity:
  - 有報告生母因高血壓而死亡，
  - 子宮破裂 uterine rupture，胎兒死亡。

- Oxytocin
  - 由腦下垂體後葉所分泌，具有促進乳汁泌出(ejection)的作用，
  - 促進子宮收縮
  - 注射高劑量會造成血壓下降
  - 口服無效

二、Vasopressin (Antidiuretic Hormone, ADH)

1. 於下視丘supraoptic nuclei 視上核 and paraventricular nuclei 旁室核之神經元的巨細胞神經元系統(magnocellular neuronal system)合成。
2. 保留腎臟之水分
3. 當dehydration 時血漿osmolarity↑

   ∴ADH釋放

   當hydration 時血漿滲透壓↓

   ∴ADH↓

Vasopressin (Antidiuretic Hormone, ADH)

4. Stimulate ADH release:
   - Ach, Nicotine, α-agonist,麻醉劑 morphine (尿 output↓)
5. Inhibite ADH release:
   - 酒，atropine， α-antagonist, β-agonist, corticosteroids, phenytoin.
6. ADH於集尿管上與特殊接受器結合
   - 促進水再吸收→產生抗利尿作用，又使血管收縮所以叫vasopressin

Chemistry & Pharmacokinetics

- **A. Structure:**

  ┌── S ———————— S ──┐

- Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH_2
- **B. Absorption, Metabolism, and Excretion：**
  - I.V.$t_{1/2}$= 10~20分 很快被肝腎分解

    ∴ I.M.、S.C.
  - ADH及Corticotropin-releasing hormone 會增加 cAMP 於 target organ。
  - 口服吸收差

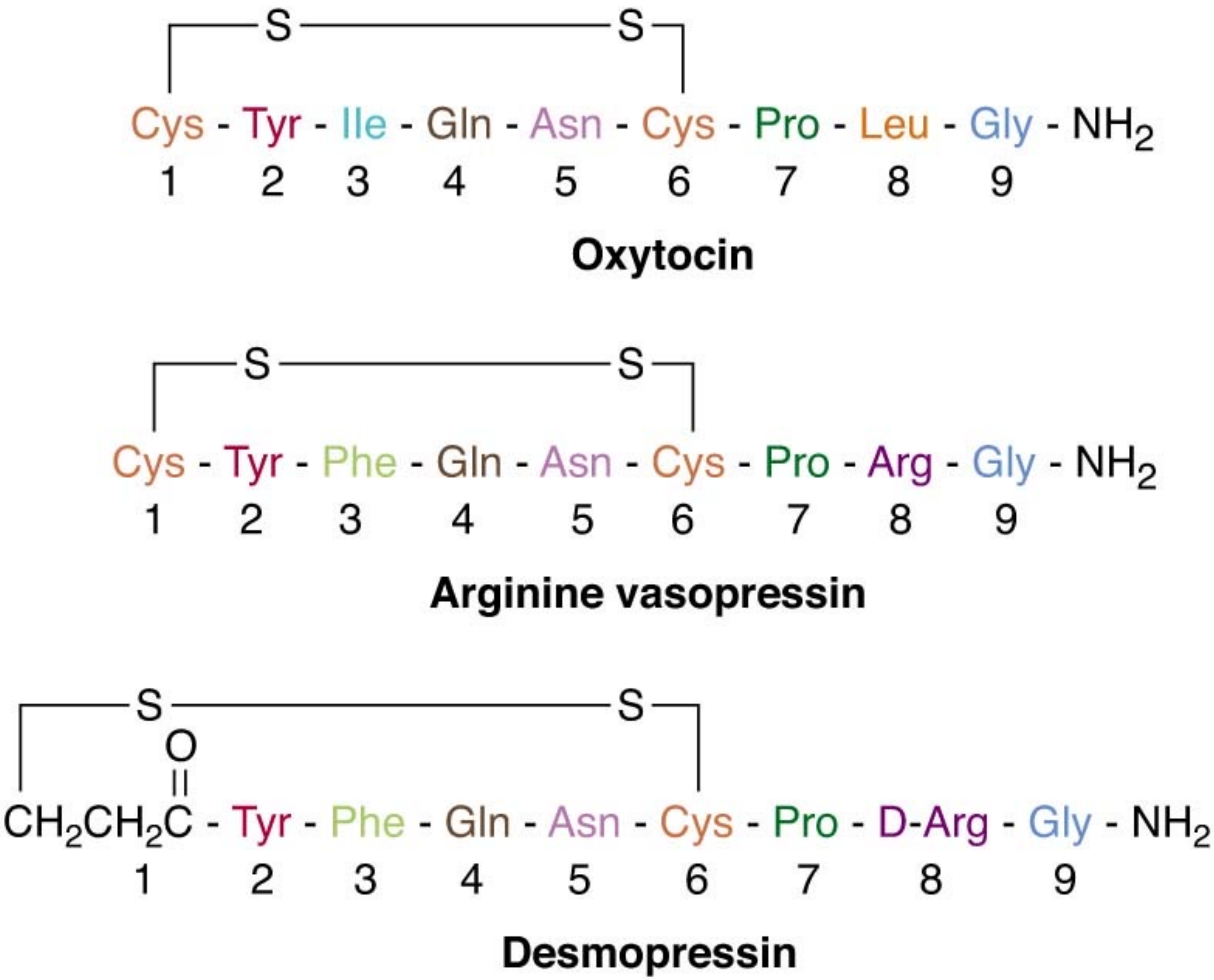


FIGURE 37–5 Posterior pituitary hormones and desmopressin. (Modified and reproduced, with permission, from Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 21st ed. McGraw-Hill, 2003.)

Chemistry & Pharmacokinetics

- Pharmacodynamics:

  1.Vasopressin 有二種 receptor:

  - V_1receptor:發現於血管平滑肌

    mediate vasoconstriction

  - V_2receptor:發現於renal tubule cell

    在集尿管增加水滲透度及水再吸收

    mediate antidiuresis

  2.腎以外 V_2-like receptor 能促進 coagulation factorVIII及 Von Wille brand factor 之釋放。

◻ Clinical Pharmacology:

→臨床上可用於

- Pituitary diabetes insipidus（尿崩症）
- 食道靜脈血管曲張出血（esophageal variceal bleeding）

→但對於胃腸粘膜出血較差

- 且很不幸會產生冠血管收縮

☐ Dosage：

1. Aqueous vasopressin

- 合成I.V., I.M., S.C.作用時間短

  I.M., S.C. 5-10 IU/3-6 hrs (治療尿崩症)

  I.V., 0.1～0.5 IU/mins (治胃腸道出血)

2. Vasopressin tannate in oil

   I.M.作用時間較長

   2.5-5 IU/4-72 hrs

3. Lysine vasopressin

   nasal spray

Desmopressin acetate : DDAVP

- 長效合成 analogue(很貴)
- 具有微小 V_1活性（血管收縮）
- 抗利尿作用比vasopressin 強 4000倍
- 使用於慢性尿崩症 (pituitary diabetes insipidus)

  10-40 μg/day （0.1-0.4 mL/day）分2-3次使用

  通常10 μg於睡前噴入鼻腔內：另10 μg 於白天。

  →I.V.,S.C.2-4 μg(0.5-1mL)每8-12小時
- 用於血友病 hemophilia A, 拔牙、外科流血不止。

  （能促進 coagulation factor 即 antihemophilic globulin）
- Toxicity:

  頭痛、噁心、腹痙攣、過量會引起低鈉症。